



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Doença de Crohn Fistulizante e sua Abordagem Terapêutica

- Um Caso Clínico -

Beatriz Colmonero Pimentel de Oliveira

MAIO'2020

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Doença de Crohn Fistulizante e sua Abordagem Terapêutica

- Um Caso Clínico -

Beatriz Colmonero Pimentel de Oliveira

Orientado por:

Dr.^a Cristina Campos Gonçalves

MAIO'2020

RESUMO

A **Doença de Crohn (DC) na idade pediátrica** é uma patologia desafiante, não só pela complexidade intrínseca da doença em si, mas pelas repercussões que esta pode ter no correto crescimento e desenvolvimento das crianças e jovens.

Desta forma, deve ser avaliado o impacto da doença em cada criança, individualizando a estratégia terapêutica, por forma a atenuar os sintomas, otimizar o crescimento, minimizar recidivas e complicações e proporcionar uma melhor qualidade de vida a estes doentes crónicos.

Este trabalho tem como objetivo rever e explorar a abordagem dos doentes com DC, salientando a importância da cirurgia enquanto alternativa terapêutica válida e que pode contribuir para a resolução de complicações e manutenção da remissão. É descrito um **Caso Clínico** de um jovem de 15 anos, que se apresenta com uma fístula enterocutânea que, mesmo após dois anos de tratamento médico, incluindo *Adalimumab*, não responde totalmente, mantendo episódios drenagem de conteúdo, por vezes, fecaloide.

Atualmente, os critérios de diagnóstico da DC estão bem definidos e a abordagem terapêutica – quer médica, quer cirúrgica – orienta-se sobretudo segundo as *Guidelines* das sociedades europeias desta área. Ainda assim, a variabilidade individual na resposta ao tratamento impõe desafios que merecem uma atenção multidisciplinar. Assim, é reforçada a importância do trabalho conjunto entre Pediatras, Gastrenterologistas Pediátricos e Cirurgiões Pediátricos e enaltecida a possibilidade da **cirurgia enquanto terapêutica alternativa** e complementar na DC, nesta faixa etária, mesmo na “era dos biológicos”.

PALAVRAS-CHAVE:

Doença de Crohn; Fístula; Tratamento; Abordagem Cirúrgica; Pediatria

O trabalho final exprime a opinião do autor e não da Faculdade de Medicina de Lisboa.

ABSTRACT

Pediatric Crohn's Disease is a challenging disorder, not only due to its intrinsic complexity but also because of the tremendous impact on the growth and development of children.

Therefore, the impact of the disease in each case should be evaluated and the therapeutic approach must be individualized, in order to relieve symptoms, optimize growth, reduce relapse and other complications and improve the life quality of these chronic patients.

The author **reports the case** of a 15-year-old boy who presented with a non-healing enterocutaneous fistula, despite being under therapy with *Adalimumab* for two years. The incomplete response to this drug leads to the recurrent opening of the cutaneous extremity of the fistula. The aim of this report is to demonstrate the complexity of the therapeutic approach and management of this patients and how surgery can be a valid and effective therapeutic approach for this case, reducing complications and maintaining of remission.

Nowadays, the diagnostic criteria and the treatment – both medical and surgical – for this disease are well established in consensus Guidelines, developed by the societies specialized in this area. Despite this guidance, the individual variability in what concerns the response to therapy requests a multidisciplinary approach to these patients' care.

In conclusion, in this “biological era”, the close collaboration between Pediatricians, Pediatric Gastroenterologists and Pediatric Surgeons is of the utmost importance, given the **role of surgery as a valid therapy** in selected cases.

KEY-WORDS:

Crohn's Disease; Fistula; Treatment; Surgical care; Pediatric

The final work expresses the opinion of the author and not of the Lisbon School of Medicine.

ÍNDICE

1.	Lista de Abreviaturas e Siglas	1
2.	Introdução	2
2.1.	Doença Inflamatória do Intestino	2
2.1.1.	Definição, Epidemiologia e Etiologia	2
2.1.2.	Manifestações clínicas	3
2.1.3.	Abordagem Terapêutica (genérica)	3
2.2.	Doença de Crohn na Idade Pediátrica	5
2.2.1.	Etiopatogênese	5
	Suscetibilidade Genética	5
	Fatores Ambientais	5
	Microbioma e Imunidade Intestinal	6
2.2.2.	Apresentação e Diagnóstico	6
2.2.3.	Classificação e Atividade da Doença	7
2.2.4.	Tratamento	7
2.2.5.	Monitorização e Seguimento	13
3.	Justificação do Trabalho	15
4.	Caso Clínico	16
5.	Discussão	22
6.	Conclusão	28
7.	Agradecimentos	29
8.	Referências Bibliográficas	30
9.	Quadros e Figuras	35

1. LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-ASA – 5-ácido aminosalicílico

6-MP – 6-mercaptopurina

AEE – Alimentação Entérica
Exclusiva

AINE – Anti-inflamatório não-
esteróide

ASCA – *Anticorpos Anti-
Saccharomyces Cerevisiae*

CU – Colite Ulcerosa

DC – Doença de Crohn

DII – Doença Inflamatória Intestinal

ECCO – *European Crohn's and
Colitis Organisation*

EMA – Agência Europeia do
Medicamento

Entero-RM – Enterografia por
Ressonância Magnética

ESPGHAN – *European Society of
Pediatric Gastroenterology,
Hepatology and Nutrition*

EV – Endovenosa

FDA – *US Food and Drug
Administration*

GE – Gastreenterologia

GI – Gastrointestinal

HD – Hospital de Dia

HSM – Hospital de Santa Maria

IBD – *Inflammatory Bowel Disease*

Ig – Imunoglobulina

IGRA – *Interferon gamma release
assay*

IL – Interleucina

MCDT – Meios Complementares de
Diagnóstico e Terapêutica

(P)CDAI – *(Pediatric) Crohn's
Disease Activity Index*

PCR – Proteína C Reativa

PHS – Púrpura de Henoch-Schönlein

PNV – Programa Nacional de
Vacinação

RM – Ressonância Magnética

SUPed – Serviço de Urgência de
Pediatria

TC – Tomografia computadorizada

T_H – Linfócitos T, subtipo *Helper*

TNF α – *Tumor Necrosis Factor alfa*

TPMT – Tiopurinametiltransferase

VS – Velocidade de Sedimentação
Eritrocitária

2. INTRODUÇÃO

2.1. Doença Inflamatória do Intestino

2.1.1. Definição, Epidemiologia e Etiologia

A Doença Inflamatória Intestinal (DII) é uma designação clínica que representa um conjunto heterogêneo de patologias crônicas entre as quais a Doença de Crohn (DC), a Colite Ulcerosa (CU) e a DII Não Classificada/Colite Indeterminada. (1,2) Estas doenças afetam sobretudo o sistema digestivo, com principal destaque para o intestino, como o próprio nome indica. Apresentam um curso crônico intermitente, que alterna períodos de atividade inflamatória ativa (exacerbação) com períodos de remissão. (2,3) Na população pediátrica, apresentações menos típicas, como presença de sintomas constitucionais ou extraintestinais (ex.: anemia, perda de peso inexplicada ou má progressão ponderal) poderão sugerir o diagnóstico de DII. (4)

Previamente reconhecidas como doenças do “adulto jovem”, atualmente são diagnosticadas de forma cada vez mais precoce, evidenciando-se um aumento na incidência destas doenças em grupos etários mais jovens. No que refere a prevalência atual da doença, estima-se em 0,4%, com um pico de incidência entre os 15 e os 30 anos (15-25% < 20 anos) (2,4). Verifica-se uma maior incidência nos países ocidentais e mais industrializados, latitudes nórdicas, áreas urbanas e em caucasianos (especialmente entre os judeus). (2,3) Contudo, estudos na população adulta revelam um aumento da incidência, quer nos países mais industrializados, quer nos países com economias emergentes – países da Ásia, da América do Sul e do Médio Oriente – tornando a doença cada vez mais global. (5)

A etiologia destas doenças não está totalmente estabelecida, contudo, objetiva-se a participação de múltiplos fatores, entre os quais fatores genéticos (polimorfismos no gene NOD2 – no cromossoma 16; alterações nos genes que regulam a Interleucina-17 (IL-17) e IL-23; entre outros); imunológicos (sobreativação da resposta imune da mucosa intestinal à flora comensal e microbioma, em indivíduos suscetíveis e desregulação dos mecanismos de tolerância imunitária) e ambientais (suscetibilidade alterada ao tabaco – aparentemente protetor na CU, contudo prejudicial na DC). (2,6) Na idade pediátrica parece existir uma maior contribuição dos fatores genéticos na etiologia das DII, havendo uma maior carga de variantes genéticas de risco e variantes mais raras com maior

penetrância. Uma história familiar de DII é mais frequentemente observada na DC do que na CU, salientando-se a maior relevância dos fatores genéticos enquanto etiologia da DC.

2.1.2. Manifestações clínicas

Relativamente à Colite Ulcerosa, esta patologia afeta sobretudo a mucosa do cólon, de forma contínua e é habitualmente marcada por um quadro arrastado de diarreia sanguinolenta, que excede a gravidade e a duração da diarreia infecciosa aguda. Consoante a sua gravidade e duração, poderá estar associada a um quadro mais constitucional, com perda de peso, febre e astenia e ser acompanhada por dor abdominal.

Já na Doença de Crohn, o facto de poder afetar qualquer segmento do tubo digestivo, desde a boca até ao ânus, de forma transmural e descontínua, aliado ao facto de nem sempre apresentar sinais e sintomas digestivos específicos (sendo as manifestações extraintestinais mais preponderantes do que na CU), contribui para um diagnóstico por vezes tardio. Contudo, este diagnóstico torna-se mais certo quando o quadro clínico se compõe por diarreia arrastada, dor abdominal (especialmente no quadrante inferior direito), perda de peso e febre. Os sinais constitucionais são mais típicos do que na CU, sendo que, nalguns casos, podem até ser o único indício. Assim, perante uma criança (geralmente com mais de 5 anos) ou um adolescente com perda de peso, dor abdominal, anemia, astenia, ou dejeções menos consistentes, deverá ser colocada esta hipótese diagnóstica. (4)

Nos casos em que é impossível fazer uma distinção clara entre estas duas patologias, utiliza-se a designação DII Não Classificada, identificada histologicamente por Colite Indeterminada. Esta entidade agrupa sinais e sintomas das outras duas patologias (CU e DC), mas, histologicamente, não se identificam características específicas que a permitam classificar como uma ou como outra. (2,3)

2.1.3. Abordagem Terapêutica (genérica)

No que refere a abordagem terapêutica da DII, de forma generalista, o tratamento passa por diferentes fases, distinguindo-se duas importantes componentes: indução da remissão (terapêutica potente e com início de ação rápido e duração mais curta) e manutenção da remissão (início de ação mais lento, duração mais prolongada). A escolha dos fármacos em cada uma destas fases prende-se, sobretudo, com a gravidade da apresentação. Assim, na terapêutica de indução, poderá recorrer-se a terapêutica médica, geralmente com derivados do 5-ácido aminosalicílico (5-ASA) na CU e com nutrição

entérica total ou corticosteroides na DC. Consoante a resposta e a gravidade poderá ser necessário escalar a terapêutica médica, com recurso a imunomoduladores ou agentes biológicos, ou mesmo enveredar pela abordagem cirúrgica. Já a terapêutica de manutenção, poderá passar também pelos derivados 5-ASA ou tiopurinas na CU e pelas tiopurinas, metotrexato ou agentes biológicos, ente outros fármacos na DC, podendo ponderar-se cirurgia perante a falência destas medidas terapêuticas. (6)

O papel da dieta na DII está cada vez mais bem estabelecido, na medida em que esta poderá contribuir para alterações na composição do microbioma e do estado imunológico do intestino que, como supramencionado, têm influência na patogénese da doença. Assim, intervenções na dieta podem também ter um papel no que refere o tratamento da DII.(7)

Pretende-se com o tratamento, não só atuar nos sintomas de inflamação aguda, mas também prevenir recidivas (quer em termos de número quer em termos de duração), tratar exacerbações e complicações, garantir um *status* nutricional, crescimento e desenvolvimento pubertário adequados (na população pediátrica) e minimizar o impacto na qualidade de vida. Importa destacar que o principal alvo é a regeneração da mucosa, uma vez que a esta se se associa um estado de remissão clínica e analítica, conseguindo-se consequentemente um controlo sintomático.

No caso específico da idade pediátrica, sendo a inflamação crónica um fator determinante no crescimento (aliado aos efeitos secundários de algumas terapêuticas, como os corticosteroides), torna-se fundamental que seja realizada uma avaliação antropométrica regular e do estado nutricional, com vista a um ajuste terapêutico personalizado e que minimize os efeitos no crescimento. Nalguns casos, na idade pediátrica a terapêutica cirúrgica eletiva ganha especial importância, pelo potencial de induzir uma remissão prolongada e permitir uma aceleração no crescimento. Assim, uma avaliação multidisciplinar pela Gastreenterologia e a Cirurgia Pediátrica é especialmente importante, para ajustar a abordagem de cada situação. (3)

2.2. Doença de Crohn na Idade Pediátrica

2.2.1. Etiopatogénese

Como previamente abordado, a DC consiste na inflamação do tubo digestivo, resultante de uma resposta anormal da mucosa aos patógenos intestinais e à própria flora comensal. Em termos de etiologia, a DC é multifatorial, sendo a **suscetibilidade genética**, os **fatores ambientais** e o **microbioma e imunidade intestinal** os principais intervenientes na patogénese desta doença. (8)

Suscetibilidade Genética

Estudos de sequenciação completa do genoma já permitiram associar mais de 200 alelos à DII, sendo que 37 deles são específicos para a DC. Alguns destes genes estão associados à imunidade inata e relacionam-se com a função das células T helper-17 (Th17) – NOD2, LRRK2, ATG16L1, IL-23R, IRGM, STAT3, HLA, JAK2, e vias Th17. Apesar do papel da variação genética na DC, apenas 13,1% da hereditariedade da doença é justificada por fatores genéticos, pelo que os fatores epigenéticos e ambientais têm uma importância notória. (8)

Fatores ambientais

Uma das formas de avaliar o peso dos fatores ambientais é perceber de que modo a industrialização e adoção de estilos de vida mais ocidentais em países previamente considerados de baixo risco, como por exemplo a China e a Índia, incrementou a incidência da doença nestas zonas. Algumas medidas que são identificadas como protetoras, embora de forma inconsistente, são o aleitamento materno e o contacto com animais e com ambientes rurais na infância. Já o nascimento por cesariana não evidencia aumento do risco de DC. (8)

Entre todos os fatores ambientais, o fumo do tabaco acaba por ser o mais bem estudado, estando associado a uma duplicação do risco da DC. No que se refere aos fármacos, há um aumento comprovado do risco de desenvolver a doença com a exposição a antibióticos na infância, enquanto que os anticoncepcionais orais, a aspirina e os anti-inflamatórios não-esteroides (AINE) acabam por ter um risco potencial e menos bem estabelecido. Já a toma de estatinas, especialmente nos indivíduos mais velhos, parece estar correlacionada com uma diminuição do risco de ter DC. No que refere a dieta, uma diminuição do consumo de fibras e um aumento de consumo de ácidos-gordos saturados estão

associados a um aumento do risco. (8)

Contudo, a relação de causalidade entre os fatores ambientais e o risco de desenvolver DC não está ainda devidamente comprovada, variando entre populações e gerando algumas divergências (como é o caso controverso das baixas taxas de tabagismo, mas altas taxas de incidência de DC nos países do norte da Europa). (8)

Microbioma e imunidade intestinal

Na DC há uma substituição das bactérias da flora comensal, sendo que algumas delas, com propriedades anti-inflamatórias (ex.: *Faecalibacterium prausnitzii*), se encontram diminuídas. (8) Para além disso, um terço dos doentes apresenta uma espécie de *Escherichia coli* invasiva, aderente à mucosa, que atravessa a mesma, invadindo as células epiteliais e replicando-se no interior dos macrófagos, gerando uma secreção exagerada de *Tumor Necrosis Factor alfa* (TNF α). Para além da função de barreira alterada, existem inúmeros mecanismos imunológicos que estão desregulados, conforme se pode observar na **Figura 1**. Muitas das vias que são ativadas, quer da imunidade inata (células NK, células dendríticas, macrófagos), quer da imunidade adquirida (resposta imune excessiva e persistente dos linfócitos TH1 e TH17 CD4+ a alguns componentes das bactérias comensais) acabam por ser alvos terapêuticos na DC. (6,8)

2.2.2. Apresentação e Diagnóstico

Na idade pediátrica, a DC apresenta-se de forma heterogénea sendo que a dor abdominal, tipo cólica, é um sintoma presente em quase metade dos novos casos (sendo sobretudo pós-prandial e no quadrante inferior direito). (2,9) Estudos demonstram que a prevalência deste sintoma é maior em crianças e jovens entre os 6 e os 17 anos (44%) do que em crianças entre os 0 e 5 anos (25%). O mesmo se verifica para a perda de peso, que se torna mais frequente no grupo etário mais velho. A diarreia também um sintoma comum, em ambos os grupos, sendo sobretudo aquosa e por vezes sanguinolenta. (2,9).

O início da doença em idade pediátrica é muitas vezes insidioso, manifestando-se por défices nutricionais, anemia e atraso do crescimento, algo que é menos frequente na DC do adulto. A complementar o quadro ou, raramente como única manifestação, por vezes existem manifestações extraintestinais com afeção de diversos sistemas (exemplos: Dermatológicas – eritema nodoso, pioderma gangrenoso; Estomatológicas – estomatite aftosa; Musculoesqueléticas – artrite, osteopénia, espondilite anquilosante; Hepatobiliares – hepatite autoimune, colelitíase; Oftalmológicas – episclerite, uveíte;

Renais – nefrolitíase, fístulas enterovesicais; Pancreáticas – pancreatite aguda; Hematológicas – anemia, tromboembolismo venoso; Sistêmicas: febre, inflamação granulomatosa). (2,4)

Em termos laboratoriais, é frequente encontrar anemia, velocidade de sedimentação e proteína C reativa (PCR) elevadas, leucocitose, trombocitose e hipoalbuminémia.

O diagnóstico realiza-se por estudo endoscópico complementado com avaliação histológica das amostras colhidas por biópsia e exames de imagem (Ressonância Magnética (RM), ou enterografia por RM (entero-RM), e/ou enterografia por Tomografia Computorizada (TC)). (2,4,6)

2.2.3. Classificação e Atividade da doença

A DC classifica-se de acordo com a Classificação de Paris, que surge como uma adaptação da Classificação de Montreal adaptada à idade pediátrica (ver *Quadro 1*, onde se comparam ambas as classificações). (10)

A atividade da doença é medida através do Índice de Atividade da Doença de Crohn Pediátrica (PCDAI – *Pediatric Crohn's Disease Activity Index*) (ver *Quadro 2*). Este índice validado para a idade pediátrica inclui diversos parâmetros e permite, não só, a avaliação inicial da doença, mas também a monitorização da resposta aos regimes terapêuticos implementados. (11)

2.2.4. Tratamento

Tendo presente que a DC de apresentação pediátrica tem um curso frequentemente mais complicado do que na idade adulta, torna-se fundamental que a escolha da terapêutica a utilizar seja devidamente adaptada a cada criança/adolescente. Ademais, dadas as repercussões no crescimento e no desenvolvimento pubertário e emocional, importa fazer um acompanhamento específico que, por vezes, integra uma estratégia multidisciplinar. (12) Nalguns casos, o tratamento exclusivamente nutricional e a cirurgia eletiva tornam possível a remissão prolongada nos doentes pediátricos, permitindo assim uma aceleração do crescimento. Deste modo, torna-se fundamental que exista uma cooperação entre a Gastreenterologia, a Nutrição e Cirurgia Pediátrica. (3)

A *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO) e a *European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN), em 2014 publicaram *guidelines* com o intuito de facilitar a abordagem terapêutica médica de

crianças e jovens com DC, de forma validada, sistematizada e o mais individualizada possível. Deste modo, nestas *guidelines* estão bem definidos os objetivos da terapêutica da DC na população pediátrica: alívio dos sintomas, melhoria da qualidade de vida, minimização das complicações, otimização do crescimento e redução da toxicidade dos fármacos. O objetivo de atingir a “remissão profunda”, isto é, uma **regeneração total da mucosa**, acaba por ser o auge da terapêutica desta doença, por estar demonstrado que tal afeta a história natural da doença. (12)

Convém ressaltar que a presença de fatores potencialmente preditivos de mau prognóstico é também determinante na escolha de uma terapêutica adequada. Apesar de mais bem estabelecidos na DC do adulto, são atualmente considerados fatores de mau prognóstico na criança: presença de úlceras profundas no cólon (na colonoscopia); doença grave persistente apesar de terapêutica de indução adequada; doença extensa (pan-entérica); atraso marcado no crescimento¹; osteoporose grave; doença estenosante e penetrante (B2 e/ou B3 na Classificação de Paris – *vide Quadro 1*) e doença perianal grave. Quando na presença de algum destes fatores, a abordagem terapêutica deve então ser otimizada com recurso a abordagens que modifiquem o curso natural da doença, entre os quais os fármacos imunomoduladores, os biológicos ou mesmo a resseção cirúrgica, como previamente mencionado. (12)

Conforme descrito anteriormente, a terapêutica da DC passa por duas fases: indução e manutenção da remissão. Assim, a terapêutica da DC sem envolvimento perianal deverá seguir o algoritmo das referidas *Guidelines*, presente no **Quadro 3**. (12)

Consoante a atividade da doença, avaliada segundo o índice PCDAI (*vide Quadro 2*) e complementada com valores de marcadores de inflamação (como a calprotectina fecal), e os resultados dos exames endoscópicos e de imagem, a abordagem mais indicada será, em termos de **INDUÇÃO da remissão**:

- a) No caso de **doença ligeira a moderada**: se a *Alimentação Entérica Exclusiva* (AEE) for tolerada, esta deverá ser cumprida por 6 a 8 semanas. Se houver resposta, deverá ser iniciada a terapêutica de manutenção. Caso a AEE não seja tolerada ou estejamos perante doença íleocecal isolada, deverá dar-se primazia à terapêutica com *Budesonido* (corticosteroide tópico, com reduzida atividade

¹ > - 2,5 Z-scores de estatura (53)

sistémica) durante 10 a 12 semanas, podendo-se considerar a toma de antibióticos, como adjuvantes, na doença perianal fistulizante (*Ciprofloxacina* ou *Metronidazol*). Na doença luminal ligeira a moderada, poderá ser também usada *Azitromicina*. Em casos selecionados de doença do cólon ligeira, a terapêutica de indução poderá ser suplementada com 5-ASA (habitualmente pouco utilizada na DC).

Em qualquer um dos cenários anteriores, caso não haja resposta em 1 a 2 semanas, deverá iniciar-se *Prednisolona* (e progredir para *Metilprednisolona* endovenosa (EV) ou terapêutica anti-TNF α caso não haja resposta. Se em 4 semanas esta última não mostrar resultados, deverá progredir-se para outros biológicos ou mesmo cirurgia).

A AEE consiste numa fórmula proteica polimérica, tomada oralmente, devendo os casos de fórmulas elementares (menos custo-efetivas) e da entubação nasogástrica (medida mais invasiva) ser reservadas para os casos em que existem indicações médicas específicas (ex.: alergias às proteínas do leite de vaca) e em que a via oral não está acessível, respetivamente. Inicialmente o doente suspende a sua alimentação habitual e dá início à AEE. Posteriormente, deve ser reintroduzida a dieta lentamente, à medida em que se diminui a dose desta fórmula proteica, num período de 2 a 3 semanas.

Na população pediátrica, está comprovado que a indução com AEE tem a mesma eficácia que os corticosteroides, com menos efeitos adversos. (13)

- b) No caso da **doença grave**, caso a AEE seja tolerada, deverá enveredar-se por uma marcha terapêutica idêntica à apresentada anteriormente. Contudo, no caso da DC se manifestar por colite grave isolada, poderá ter de se optar pela corticoterapia como primeira escolha.
- c) No caso de **doença fistulizante significativa, envolvimento perianal, atraso do crescimento ou presença de preditores de mau prognóstico** (*vide* acima), a abordagem deverá ser individualizada, sendo que a primeira linha terapêutica será um fármaco anti-TNF α (por exemplo *Infliximab* ou *Adalimumab*), dado o seu rápido início de ação. Caso não se verifique resposta em 4 semanas, devem ser considerados outros biológicos ou mesmo a abordagem cirúrgica.

No que se refere à terapêutica de **MANUTENÇÃO da remissão** e tendo em conta que esta pressupõe uma toma mais prolongada, é consensual que os corticosteroides,

pelos seus efeitos secundários no crescimento, não devem ser utilizados, devendo ser feito o seu desmame assim que possível. (14) Ademais, sabe-se que os efeitos adversos destes fármacos são dose e duração dependentes, pelo que corticoides em regimes de manutenção não devem, de todo, ser considerados. (15)

Assim, os regimes de manutenção devem considerar as variáveis de prognóstico, de modo que:

- a) Nos casos de **baixo risco**, com normalização dos marcadores de inflamação (minoria dos casos), a terapêutica de manutenção pode não estar recomendada. Estes casos devem ser discutidos com a família, envolvendo a mesma na decisão, uma vez que se pressupõe que estes doentes só reiniciem o tratamento se voltarem a ter doença ativa (clinicamente ou laboratorialmente). Caso tal aconteça, deve-se seguir o algoritmo que adiante se descreve.
- b) Nos casos que **não são de baixo risco** (larga maioria dos doentes) deverão ser utilizadas tiopurinas (*Azatioprina* ou o seu pró-fármaco, *6-mercaptopurina* (6-MP)) ou o *Metotrexato*. As tiopurinas, pela sua toxicidade – quer a nível hepático, quer a nível medular (mielosupressão) – exigem uma monitorização periódica dos parâmetros hepáticos e do hemograma. Importa destacar que estes efeitos adversos se podem manifestar semanas a anos após o início da terapêutica. Já o metotrexato, um fármaco muito eficaz, habitualmente administrado por via subcutânea semanalmente, pela sua elevada variabilidade na biodisponibilidade oral, também exige alguns cuidados, nomeadamente: administração de ácido fólico suplementar, monitorização do hemograma e da função hepática e, pelo seu elevado potencial teratogénico, deve-se assegurar a utilização de métodos contraceptivos, em caso dos jovens que já iniciaram a sua vida sexual.

Nos casos de falência desta terapêutica (estando esta otimizada e excluindo-se baixa adesão à mesma), deve-se alterar (das tiopurinas para o *Metotrexato* ou vice-versa), consoante cada situação e, no caso em que esta alteração também falha, deverá iniciar-se terapêutica com anti-TNF α . Como na terapêutica de indução, caso o doente não responda aos anti-TNF α , deverão ser considerados outros biológicos ou mesmo cirurgia. (12)

Relativamente aos **anti-TNF α** (*Infliximab*, *Adalimumab* e *Golimumab*) importa referir que, antes de iniciar qualquer um destes fármacos, pelo seu risco de reativação da

tuberculose, é fundamental testar o *status imunológico* da mesma: através de radiografia de tórax e de um teste, como o teste IGRA (*interferon gamma realease assay*) ou a Prova da Tuberculina (12,16). Ademais, destacar que os doentes sob estes fármacos constituem um desafio pelo risco de desenvolverem efeitos adversos graves que, apesar raros, podem ser fatais. (17) A utilização destes fármacos aumenta o risco de infeções, reações imunológicas, dermatológicas, complicações peri-operatórias (que carecem ainda de mais investigação (18)) , e linfomas. Estas reações adversas podem dividir-se em:

- Reações agudas de infusão (*Infliximab*) ou do local de administração (*Adalimumab*) (horas após a administração), nas quais prevalecem os sintomas de dispneia, *flushing*, náuseas, prurido, dor torácica e taquicardia (ou a dor, edema e prurido na região de administração). Quando estas reações são graves deve-se ponderar a descontinuação. (12)
- Reações de hipersensibilidade tardia (1 até 14 dias após infusão), incluem febre, fadiga, mialgias, artralgias, *rash* e erupções cutâneas.
- Reações por presença de anticorpos anti-fármaco. Contudo, está ainda por esclarecer a relevância da positividade destes anticorpos, dado que os mesmos estão presentes também em doentes assintomáticos. Acredita-se que a regularidade das administrações destes fármacos reduz este risco (12,19).
- Infeções – constituem um efeito adverso particularmente grave desta terapêutica (variando desde meningite, sépsis, infeções respiratórias, infeções urinárias, infeções gastrointestinais, até abscessos) e incluindo as mais diversas etiologias (bactérias atípicas, infeções virais a EBV e *Herpes Vírus* e algumas infeções fúngicas oportunistas). A administração simultânea de imunomoduladores ou nutrição parentérica aumenta ainda mais a suscetibilidade a infeções. (12,17)
- Neoplasias – constituem também um efeito adverso importante, associado sobretudo à administração destes fármacos a longo termo. Relativamente às neoplasias, destaca-se o risco de Linfoma T Hepatoesplénico (associado à administração concomitante de tiopurinas) e melanoma. (12,20)
- Manifestações autoimunes e dermatológicas – de destacar a psoríase induzida pelo *Infliximab*, o eczema, o lúpus induzido por fármacos, a hepatite autoimune, o eritema multiforme, e outras doenças do soro. (12,21)

Assim, os riscos e benefícios devem ser ponderados antes de se iniciarem estes fármacos, tal como é importante que os mesmos sejam descontinuados em caso de reação adversa

grave.

No que refere a utilização de **Biossimilares** – fármacos que mostraram *comparabilidade* com os medicamentos de referência, “relativamente à qualidade, segurança e eficácia” (22) – também a sua utilização na DII pediátrica começa agora a ganhar alguma relevância. Em janeiro de 2019 o grupo “IBD Porto” da ESPGHAN publicou a sua posição atualizada, onde se conclui que crianças com DII que tenham indicação para fazer **Infliximab**, poderão fazer, como alternativa segura e eficaz, o seu biossimilar CT-P13. Atualmente, já existem vários biossimilares aprovados pela EMA e com indicação na DC, quer para o **Infliximab** como para o **Adalimumab**, apesar de nem todos terem sido testados nesta doença.

No que refere **outros agentes biológicos** utilizados na DC, o **Vedolizumab** (fármaco que bloqueia a molécula recetora de integrina (α4β7) presente na superfície dos linfócitos T, inibindo a sua migração para os tecidos – vide **Figura 1**) foi aprovado em 2014 na DII do adulto, sendo atualmente cada vez mais utilizado, de forma *off-label* nas crianças. Este fármaco tem um mecanismo de ação restrito ao trato gastrointestinal, reduzindo assim o risco sistémico de imunossupressão e as suas complicações (nomeadamente risco de infeção e neoplasia). Contudo, esta seletividade condiciona um menor efeito as manifestações extraintestinais, pelo que poderá ter de ser necessário recorrer a outros fármacos para tratar as mesmas. (7) A terapêutica com **Vedolizumab** mostrou conduzir a uma remissão mais rápida em crianças com CU do que com DC. Ademais, as taxas de remissão desta terapêutica em doentes naïves para anti-TNFα foram superiores quando comparadas com as dos previamente expostos ao anti-TNFα. (23) Também o **Ustekinumab** (inibidor das IL-12 e IL-23) já é utilizado em alguns casos, de forma *off-label*, com resultados favoráveis. (24,25)

Atualmente, outros biológicos estão a ser investigados, estando também mais próximo da realidade pediátrica. Entre eles o **Risankinumab** (inibidor da IL-23) e o **Etolizumab** (bloqueio da subunidade da integrina (β7)) (7) – vide **Figura 1** – e o Anti-NKG2D (NNC0142-0002), um anticorpo antagonista da Ig G4 que se liga ao recetor *natural killer group 2 member D* (NKG2D), expresso pelos linfócitos T inatos nos gânglios linfáticos. Na DC do adulto este já demonstrou ter um papel significativo, sobretudo a partir da décima segunda semana de tratamento, em doentes com CDAI elevado (≥ 330). (26)

Relativamente à **abordagem cirúrgica**, esta continua a ser uma opção válida, eficaz, segura e preferível nalguns casos selecionados, nomeadamente: nos doentes com doença ativa (apesar da terapêutica médica otimizada) que seja limitada a um segmento ileal curto, sem envolvimento do cólon; nos doentes com doença estenosante refratária à terapêutica médica; e nos doentes cuja velocidade de crescimento esteja reduzida, apesar da terapêutica médica e nutricional otimizada. (12,18) Torna-se fundamental individualizar a decisão cirúrgica, tendo em conta diversos fatores, que serão discutidos mais adiante (*vide secções CASO CLÍNICO e DISCUSSÃO*).

2.2.5. Monitorização e seguimento

O seguimento das crianças com DC envolve o seu acompanhamento regular e a realização de alguns testes, com o objetivo de identificar precocemente sinais de remissão da doença e de fazer ajustes terapêuticos, caso estes sejam necessários. (27)

Na DC, alguns dos marcadores utilizados para monitorizar a atividade da doença são: estudo endoscópico com confirmação histológica (é considerado o *gold-standard*, contudo, por ser invasivo, pouco custo-efetivo e exigir anestesia geral, o seu uso deve ser criterioso), *scores* baseados em sinais e sintomas (mais subjetivos e menos precisos em relação ao *gold-standard* todavia, por serem não-invasivos e facilmente aplicáveis em consulta, estão muito difundidos e são amplamente utilizados – por exemplo: PCDAI, **Quadro 2**), doseamento da VS e PCR (prático e utilizado, todavia pouco específico para DII e mais invasivo – dado que as amostras de sangue se obtêm por venopunção) e doseamento da calprotectina fecal (marcador de doença ativa mais sensível que a PCR e que os *scores* (28), não invasivo, bem validado e bastante utilizado). Esta proteína, relacionada com a migração de neutrófilos para o trato gastrointestinal (28), é um bom marcador da atividade da doença, sendo que a sua monitorização permite a identificação de recidiva de forma prematura, mesmo antes do reaparecimento de sintomas. Contudo, o estabelecimento do melhor *cut-off* para monitorização da DC ainda não foi identificado. (29)

Estudos de imagem também poderão ser utilizados como ferramentas de monitorização da DC, como a RM e a entero-RM. Apesar de já existirem *scores* desenvolvidos para adultos, como o MaRIA (*Magnetic resonance index of activity*), o de Clermont (derivado do MaRIA, mas recorre à entero-RM com sequências de difusão – *DW-MREC*) (30) e o

de Lemman (31), os mesmos ainda não estão validados para a população pediátrica. Estes exames poderão de forma simples avaliar o grau de cicatrização da mucosa. (12)

Importa enfatizar que numa consulta de seguimento da DC numa criança/adolescente, torna-se fundamental avaliar o estado nutricional da mesma, o seu crescimento e desenvolvimento, o reaparecimento de sintomas e a sua qualidade de vida. A manutenção de um estado inflamatório pode traduzir-se por repercussões no crescimento (impedindo que se a criança alcance o potencial genético de crescimento) e na densidade óssea (aumentando o risco de fratura) e ambos devem ser considerados marcadores de monitorização da DC. (12) Nos pré-adolescentes e adolescentes, é fundamental garantir a adesão terapêutica e estar alerta para a saúde mental do doente. Quando necessário, o encaminhamento para uma psicologia e/ou pedopsiquiatria onde este acompanhamento possa ser feito, deve ser assegurado. (32)

3. JUSTIFICAÇÃO DO TRABALHO

Após uma revisão holística do tema, acima apresentada, segue-se a exposição de um Caso Clínico de DC, num adolescente, que se complicou com uma fístula enterocutânea. Este caso servirá de exemplificação desta entidade clínica e será complementado com uma discussão acerca da abordagem terapêutica da mesma.

4. CASO CLÍNICO

GL JCL, atualmente com 19 anos, sexo masculino, estudante, residente em Beja.

Aparentemente saudável até aos 15 anos (2016), sem medicação habitual e sem história de internamentos ou cirurgias anteriores, com imunizações atualizadas de acordo com o Programa Nacional de Vacinação (PNV) e sem história de alergias conhecidas. Sem antecedentes pessoais ou familiares de relevo.

No dia 09 de setembro de 2016 (15 anos), recorreu ao Serviço de Urgência de Pediatria (SUPed) do Hospital José Joaquim Fernandes (Beja), por um quadro dor abdominal intensa localizadas ao quadrante inferior direito, interpretada como abdómen agudo, tendo sido encaminhado para o Hospital de Santa Maria (HSM) para observação por Cirurgia Pediátrica.

No SUPed do HSM, realizou uma ecografia abdominal que revelou: “marcadas alterações inflamatórias da gordura na fossa ilíaca direita, mais expressivas em torno da última ansa ileal, cuja parede está espessada. Apêndice íleocecal não identificado. Valoriza-se também presença de ligeira a moderada quantidade de ascite quer na FID, quer em localização interansas, perihepática e na pelve, com múltiplos ecos/conteúdo não puro, possivelmente relacionados com peritonite associada a ileíte por DII? ileíte de etiologia infecciosa? apendicite complicada (menos provável)?”. Perante o quadro, foi então submetido a laparotomia exploradora, tendo sido evidenciada Peritonite sem etiologia documentada.

Ficou internado na Unidade de Gastrenterologia Pediátrica do HSM para esclarecimento do quadro clínico, sob analgesia. Cerca de uma semana após a cirurgia, por apresentar drenagem de líquido francamente purulento pelos drenos abdominais, realiza ecografia abdominal e pélvica, para exclusão de coleções intraperitoneais, onde se observa: “Líquido não puro com tendência a loculação no fundo saco pélvico, com cerca de 5 x 6,5 x 3,5 cm (longitudinal x transversal x anteroposterior). Coexiste significativa quantidade de líquido intraperitoneal não puro entre ansas, quer nos quadrantes direitos, quer esquerdos. Pequeno derrame pleural esquerdo. Espessamento difuso da parede de múltiplas ansas intestinais.” Durante o internamento, realizou ainda os seguintes meios complementares de diagnóstico e terapêutica (MCDT): Pesquisa de *Anticorpos Anti-Saccharomyces Cerevisiae* (ASCA): Positivo (IgA > 237 U/mL, IgG 166 U/mL);

Osteodensitometria da Coluna Lombar e do Colo Femoral: Sem alterações (*Z-score* 0,3 (normal)); Endoscopia Alta: “Gastrite com padrão mosqueado sem outras alterações: anatomia patológica sem alterações de relevo”; Colonoscopia: “Revelando alterações compatíveis com colite (progressão até cólon transverso)”. Posteriormente realizou uma TC abdominal e pélvica, onde se salienta: “Continua a identificar-se coleção centrada à cavidade pélvica, posteriormente à bexiga, estendendo-se à hemipelvis esquerda ao longo da vertente anterior do cólon sigmoide; na área de maior volume (retrovesical) mede cerca de 7,5x4cm. Identificam-se outras pequenas áreas coletadas, nomeadamente em localização interansas e peri-esplénica. Ligeiro espessamento parietal do cólon sigmoide, adjacente à referida coleção. Várias pequenas adenopatias mesentéricas e aortoilíacas, de provável natureza reativa.”. Por manutenção do quadro, cerca de uma semana depois é submetido a nova laparotomia, tendo-se procedido a apendicectomia, por suspeita de apendicite aguda com abscesso peritoneal. Os resultados anatomopatológicos das biópsias realizadas à peça operatória mostraram “alterações inespecíficas e ligeiras, potencialmente compatíveis com DII”. Cumpriu 7 dias de antibioterapia endovenosa com *Meropenem*, após a qual teve alta para ambulatório, clinicamente bem.

Foi reavaliado 2 semanas após a alta, em Hospital de Dia (HD) de Gastrenterologia Pediátrica, encontrando-se sem queixas e sem alterações ao exame objetivo e tendo-se registado um aumento ponderal de 1,5 kg, mantendo dieta liberalizada e excelente aporte nutricional. Perante o quadro, mantém seguimento mensal em consulta de GE, mantendo-se sem terapêutica específica.

Em janeiro de 2017, em observação em consulta de cirurgia pediátrica é evidenciada drenagem de conteúdo seroso através da ferida operatória e repasse fecal no penso, tendo sido efetuada ecografia abdominal, para exclusão de eventual fístula enterocutânea, onde se observou “ligeira quantidade de líquido interansas na fossa ilíaca direita e marcado espessamento de ansa do delgado na cavidade pélvica com hiperecogenicidade da gordura adjacente”. Efetuou, nesta fase, doseamento de calprotectina fecal que mostrou valores aumentados (1080 µg/g). Neste seguimento, efetuou entero-RM que evidenciou: “na cavidade pélvica, em topografia mediana supravesical, identifica-se coleção com 4 x 3 x 3 cm com evidente realce da parede da coleção, e que na sua vertente anterior se prolonga por duas áreas alongadas de características semelhantes, uma à direita com extensão de cerca de 6 cm (e calibre máximo proximal de 1 cm) e que se exterioriza na parede da região da FID por provável fistula cutânea, e o outro à esquerda de menor espessura com

cerca de 5 cm de extensão longitudinal que se dirige para os planos mais superficiais da cavidade abdominal na FIE mas sem exteriorização cutânea. Coexiste densificação dos planos adiposos adjacentes, à direita com aspeto retráctil e realce mais evidente em fase tardia da gordura adjacente, sugerindo alterações de natureza fibrótica associadas (o que está de acordo com o tempo de evolução clínica desde o início do quadro clínico). Não se define segura comunicação com o lúmen das ansas intestinais.”

Apesar de assintomático, manteve drenagem à pele ativa, de conteúdo fecaloide e purulento e, de acordo com os resultados da entero-RM e da calprotectina fecal, colocou-se a hipótese de DII fistulizante com fístula cutâneo-abdominal e inicia, após ter teste IGRA negativo, a toma de *Adalimumab* (primeira toma, 80 mg solução injetável subcutânea, seguindo-se, quatro semanas depois, um esquema de 40 mg solução injetável quinzenalmente). Adicionalmente faz antibioterapia com *Metronidazol* e *Ciprofloxacina*, que é posteriormente alterada para *Amoxicilina*+*Ácido-Clavulânico* e *Metronidazol*, mantendo drenagem de conteúdo intestinal pelo orifício cutâneo, sem outras alterações.

Após o início da terapêutica biológica, assistiu-se ao progressivo aparente encerramento da fístula cutâneo-abdominal com paragem da drenagem abdominal. Cerca de um mês e meio de terapêutica quinzenal com *Adalimumab*, na avaliação em consulta, evidencia-se novamente reabertura da fístula com drenagem de conteúdo fecaloide. Efetuada ecografia abdominal que mostra “na cavidade pélvica, em topografia supravesical, uma imagem hipocogénica que atribuímos a uma coleção heterogénea, alongada, medindo cerca de 3,4 x 1,7 cm de maior eixo, estendendo-se tanto para a esquerda como para a direita no hipogastro, estendendo-se à direita até à superfície abdominal, com gás presente deste lado que atribuímos à manipulação recente”, não tendo havido indicação para alteração terapêutica após discussão multidisciplinar.

Ao longo do ano e meio seguinte – entre abril de 2017 e outubro de 2018 – o doente manteve-se clinicamente estável e assintomático, verificando-se uma redução notória da drenagem pelo orifício externo, já se evidenciando o orifício externo encerrado, com pequeno granuloma. Em outubro de 2017 realiza nova entero-RM, para controlo evolutivo e avaliação da situação, notando-se uma melhoria comparativamente ao exame anterior de março 2017: “Redução significativa das dimensões da coleção pélvica (em topografia mediana no hipogastro e acima da bexiga), medindo agora 2 x 1,5 x 1,5 cm mantendo comunicação / exteriorização cutânea por trajeto fistuloso com direção

ascendente e para a direita numa extensão de cerca de 6 cm, agora com calibre menor no segmento fistuloso mais profundo proximal à coleção. Mantém realce da parede da coleção e do trajeto fistuloso pelo contraste, ligeiramente menor que no anterior exame e sobretudo com menor envolvimento dos tecidos / meso adjacente. Menor expressão do trajeto dirigindo-se para o lado esquerdo, atualmente apenas se notando uma banda filiforme hiperintensa”. Nestes meses, manteve-se a vigilância dos parâmetros inflamatórios (registos no **Quadro 4**) e calprotectina fecal.

Em outubro de 2018, como intercorrência, desenvolveu lesões purpúricas palpáveis simétricas nos membros inferiores, interpretadas como Púrpura de Henoch-Schönlein (PHS). De notar que a mesma não teve qualquer atingimento abdominal nem renal. Neste contexto, iniciou terapêutica com *Prednisolona* 40 mg/dia, com evolução favorável inicial, mas com posterior recaída, que culminou no reaparecimento de lesões por mais quatro vezes, desta vez acompanhadas de envolvimento articular, mesmo sob terapêutica. Em discussão multidisciplinar com reumatologia, coloca-se a hipótese de púrpura associada à terapêutica com anti-TNF α , pelo que se suspende o *Adalimumab* e se aumenta a dose de *Prednsiolona* para 60 mg/dia. Esta abordagem resulta na resolução completa do quadro. Importa destacar que, nesta altura, se regista uma elevação dos parâmetros inflamatórios (PCR 1,92 mg/dL e calprotectina fecal 5600 μ g/g).

Cerca de 2 meses depois (início de dezembro de 2018), realiza EDA e colonoscopia de controlo, cujos resultados das biópsias se mantêm inconclusivos (duodeno: “ligeiro infiltrado linfoplasmocitário na lâmina própria”; sigmoide: “edema focal da lâmina própria, infiltrado inflamatório linfoplasmocitário, de distribuição heterogénea com alguns eosinófilos e pequenos agregados linfoides basais, sem outras alterações”; reto: “infiltrado inflamatório linfoplasmocitário, focalmente com neutrófilos, que permeiam o epitélio de superfície e das criptas, plasmocitose basal focal agregados linfoides e metaplasia das células de Paneth focal, sem outras alterações”).

Cerca de uma semana depois, assiste-se à reabertura do orifício cutâneo em relação com a fístula, com drenagem de conteúdo purulento. À data, o GL não apresentava dor abdominal, nem febre. Laboratorialmente destaca-se elevação da PCR (5 mg/dl). Realizou TC abdominal, onde se evidencia: “no hipogastro e FID conglomerado de ansas de parede espessada, líquido entre ansas, retração e densificação do mesentério, bem como perda do plano de clivagem com a parede abdominal da FID, com uma das ansas

do delgado com conteúdo gasoso e indefinição parcial da sua parede que se estende aos planos superficiais e com exteriorização à pele (numa extensão de 5 cm e com calibre de cerca de 0,6 cm). Adjacente a este trajeto nota-se loculação mal definida de líquido não puro com cerca de 25 x 15 mm. (...). De referir que a localização destas alterações corresponde à mesma aquando das complicações da doença em 2017.”. Foi medicado com *Amoxicilina+Ácido-Clavulânico* e *Metronidazol* oral, com franca diminuição da saída de conteúdo purulento pelo orifício externo da fístula enterocutânea

Após discussão com o doente e a família, e em face das complicações da terapêutica com *Adalimumab* (PHS), que acabou por suspender, e da fístula recidivante, decide-se fazer *switch* para *Infliximab*. (*Inflectra*®) na dose de 5 mg/kg de 4 em 4 semanas.

Em fevereiro de 2019, realiza entero-RM para controlo: “no hipogastro e fossa ilíaca direita identifica-se espessamento e densificação de trajeto fistuloso alongado que se dirige essencialmente para a direita e com exteriorização à pele, atualmente sem significativas coleções mensuráveis. Este trajeto fistuloso tem um comprimento de 8 cm e calibre de 1 cm (conteúdo líquido no seu interior com cerca de 5mm de espessura), divergindo para um pequeno trajeto que se dirige para a esquerda num curto segmento cego. A partir do trajeto fistuloso dominante identifica-se uma outra fistulização que se dirige para a parede abdominal anterior cerca de 22mm mais medial, quase que se exteriorizando à pele. Não se definem presentemente seguras coleções de dimensões passíveis de drenagem e não há líquido livre intraperitoneal. Salienta-se marcada retração do meso adjacente, com repuxamento e aparente perda de clivagem com a parede anterosuperior direita da bexiga bem como com a parede anterior da sigmoide, não se documentando segura comunicação entre os respetivos lumens. Continuamos sem notar alterações significativas do calibre, espessura ou realce da parede das ansas intestinais.”

Apesar de redução do débito da drenagem da fístula após o início do *Infliximab*, o orifício manteve-se aberto e com escassa drenagem de conteúdo purulento.

Perante o quadro de DC fistulizante, já submetido a duas cirurgias prévias, que mantém fístula enterocutânea, documentada por entero-RM, com cerca de 2 anos de evolução e que não responde à terapêutica médica, foi submetido a cirurgia em maio de 2019 (2 anos e 8 meses após o episódio inaugural), onde foi realizada fistuloectomia e remoção de 11 cm do íleon terminal e da válvula íleocecal. O pós-operatório decorreu sem complicações. A avaliação anatomopatológica das peças operatórias – íleon terminal e válvula íleocecal

– foi compatível com o diagnóstico de DC, salientando-se alguns aspetos: “intenso infiltrado inflamatório linfoplasmocítico transmural”, “distribuição heterogénea” e “alguns folículos linfóide, focos de hemorragia e áreas de ulceração”, sendo que as margens cirúrgicas se encontravam sem lesão.

Após a cirurgia, o doente manteve-se estável e assintomático, mantendo sempre um bom estado geral. Como terapêutica de manutenção, faz *Infliximab* 5 mg/kg, de 8 em 8 semanas, mantendo a vigilância em consulta.

Em janeiro de 2020, já com 19 anos, o GL mantém-se com excelente estado geral (assintomático do ponto de vista GI e extra GI) e controlado em termos laboratoriais (parâmetros inflamatórios e calprotectina fecal). De notar que, posteriormente à resolução do quadro de púrpura, ao *switch* por *Infliximab* e à realização da cirurgia para remoção do trajeto fistuloso, o GL encontra-se notoriamente melhor, prosseguindo a toma de *Infliximab*, sem efeitos adversos. Dada a idade do doente, a transição para a GE de adultos torna-se premente e está a ser agilizada.

5. DISCUSSÃO

Tendo em conta a Revisão Bibliográfica e o Caso Clínico previamente apresentados, discute-se, de seguida, o papel da cirurgia na terapêutica da DC fistulizante. Nesta discussão, serão analisados alguns aspetos da história do GL, à luz dos conhecimentos e orientações atuais.

Apesar de atualmente a terapêutica médica estar cada vez mais desenvolvida e ser extensamente utilizada, em muitos doentes a necessidade de cirurgia mantém-se, desempenhando esta um papel fundamental no curso da DC. (14,18,33) O tratamento cirúrgico apresenta-se como uma terapêutica válida em casos selecionados, permitindo a resolução de complicações agudas e a manutenção da remissão. (33) Embora os resultados da terapêutica com anti-TNF α na história natural da doença sejam muito positivos, sabe-se que um terço dos doentes desenvolve doença complicada (com fístulas, estenoses, obstrução, ...), necessitando de cirurgia nos primeiros cinco anos após o diagnóstico inicial. (34) Neste sentido, importa reforçar que a cirurgia na DC se apresenta como uma terapêutica paliativa e não curativa, devendo a sua decisão ser muito bem ponderada e complementada com outras estratégias. (14,18)

No que refere as **indicações cirúrgicas**, a cirurgia torna-se particularmente atrativa nos doentes com doença ileal que afete um segmento curto ou na doença estenosante que não responde à terapêutica médica. (12,33) Importa reforçar que o doente se considera refratário à terapêutica médica quando mantém sintomas sob terapêutica otimizada (imunomoduladores, anti-TNF α , outros biológicos) ou continua sem responder quando escalada a terapêutica de indução (AEE, corticoides). Nestes casos, é fundamental que a falta de adesão ou a toma de doses sub-terapêuticas sejam excluídas. (18)

Outra indicação cirúrgica, exclusiva das crianças e adolescentes, é a repercussão que a doença tem no crescimento. (14,35) Assim, não sendo curativa da DC, mas tendo o potencial de transformar a história da doença e ter consequências positivas no crescimento físico e mental das crianças, a cirurgia acaba por ganhar um valor adicional neste grupo etário. (14) Posto isto, é fundamental que esta opção seja ponderada em todas as crianças e jovens que, em fase de crescimento pré-pubertário ou pubertário, evidenciem atrasos da velocidade de crescimento durante seis a doze meses, apesar de terapêutica médica e acompanhamento nutricional otimizados. (18) Um outro argumento "pró-cirurgia",

levantado por alguns autores, é o facto de a abordagem cirúrgica mais precoce potencialmente permitir uma maior "naivety", no que refere a terapêutica com biológicos (pois a utilização destes nos doentes mais jovens associa-se ao desenvolvimento precoce de anticorpos e consequente resistência ou dependência dos tratamentos), aumentando o leque de opções terapêuticas no futuro. (33)

No que se refere ao **contexto em que se realiza a cirurgia** – apesar de no Caso Clínico do GL a primeira cirurgia ter sido realizada por um quadro de abdómen agudo, por peritonite – importa também destacar que a intervenção cirúrgica na DC raramente é emergente (havendo indicações absolutas para tal, como a perfuração, a obstrução completa ou a peritonite generalizada). Habitualmente, esta decisão terapêutica é eletiva, ponderada e bem discutida com o doente e com a família, esclarecendo que a solução cirúrgica não é um último recurso, mas sim um complemento benéfico ao tratamento holístico do doente – como sucedeu na terceira cirurgia do GL. (18) A decisão cirúrgica deve ser individualizada e analisada caso a caso. (14) Alguns dos aspetos a considerar antes da intervenção cirúrgica eletiva, estão definidos no **Quadro 3**, retirado das *Guidelines de Abordagem Cirúrgica da DII Pediátrica, elaborados pelo grupo de DII do Porto*, da ESPGHAN. (18)

Ademais, importa reforçar a **abordagem multidisciplinar** necessária nestes casos clínicos complexos, e a importância do trabalho conjunto entre as diferentes especialidades (14). Idealmente, estes doentes devem ser tratados num centro terciário, para que lhes seja proporcionado o mais completo tratamento, em cada momento. (35) Inclui-se também, entre estas especialidades, a Radiologia, dada a importância crescente dos métodos de imagem na definição da DC. A entero-RM está cada vez mais a enraizada enquanto método de imagem preferencial na DC, também nas crianças, pelo seu elevado detalhe e ausência de radiação ionizante. (30,36) O grau de definição deste exame permite uma avaliação precisa da extensão da doença, permitindo perceber se a doença é difusa ou mais restrita a determinado segmento, e da atividade da mesma, uma vez que com este método se percebe o contraste entre os tecidos moles, permitindo diferenciar zonas de inflamação/edema, zonas espessadas, zonas estenóticas e fibroestenóticas. (36,37) Esta informação é especialmente relevante para a abordagem cirúrgica pois permite ao Cirurgião fazer o planeamento da cirurgia a realizar. Para além disso, a ausência de radiação ionizante é especialmente pertinente dada a alta probabilidade de estes doentes

virem a ser submetidos a múltiplos exames de imagem ao longo da vida, reduzindo assim os riscos da radiação, nomeadamente de neoplasia. (14,38)

No cenário em que se avança para a cirurgia, a **cessação tabágica** torna-se particularmente importante pois está bastante associada a complicações pós-cirúrgicas e recorrência (fundamental no contexto de adolescentes que desenvolvem esse hábito). (39) Não obstante, esta medida deve ser incutida em todos os doentes com DC, independentemente da cirurgia.

No que refere o **tipo de cirurgia**, considerando o caso do GL, pelas cirurgias previamente realizadas e dado a situação clínica, optou-se por se realizar uma laparotomia. Contudo, importa referir que estudos demonstram que a ressecção ileal por via laparoscópica, minimamente invasiva, também se pode realizar, de forma segura e eficaz nas crianças. (35,40) Tal deve ser avaliado caso a caso e tendo em conta a experiência da equipa cirúrgica nesta área. (35)

Relativamente às **complicações cirúrgicas**, para além das complicações possíveis no pós-operatório imediato (infecção, hemorragia), não devemos ignorar que, a longo termo, a ressecção intestinal extensa e a progressão da doença podem conduzir a uma deficiência de vitamina B12, má absorção de sais biliares e diarreia crónica. Apesar da sua gravidade, estas complicações são infrequentes em ressecções inferiores a 20 centímetros. (14,18) Outro dos riscos cirúrgicos é o de desenvolver bridas que possam, no futuro, condicionar quadros de obstrução intestinal. Tal também deve ser transmitido ao doente. (18) Acima de tudo, é de extrema importância que se consiga a preservação do máximo de intestino possível. No caso do GL, tal foi possível uma vez que se procedeu à remoção do trajeto fistuloso, de 11 cm de íleon terminal (sendo que nas margens cirúrgicas não se encontrou lesão) e da válvula íleocecal.

Posteriormente à cirurgia – encarada como terapêutica de indução – está recomendada a terapêutica de manutenção (normalmente com tiopurinas como primeira opção, sendo a AEE e os anti-TNF α também opções válidas). (12) No caso do GL, e dado o historial farmacológico prévio à cirurgia, o fármaco utilizado para manutenção foi o *Infliximab* (biossimilar), 5 mg/kg/dose em monoterapia, de 8 em 8 semanas.

No que refere a taxa de **recorrência**, estudos realizados por *Hansen et al.*, numa

população pediátrica, mostram que o risco cumulativo de recorrência clínica aos 1, 5 e 10 anos é, respectivamente, de 50%, 73% e 77%. (41) Assim, e uma vez que a recorrência ao nível da anastomose é silenciosa na maioria dos doentes, e que os sinais de recorrência clínica surgem em fases avançadas da doença, a vigilância endoscópica pós-cirúrgica está recomendada entre seis meses a um ano após a cirurgia, por forma a ajustar a terapêutica, se necessário. (12,18) A monitorização dos valores de calprotectina fecal também poderão auxiliar no estabelecimento do timing para endoscopia. (18) Esta vigilância ganha uma especial importância na população pediátrica, pela sua idade jovem e pelo longo potencial de vida com doença que estes apresentam (e idealmente sem mais ressecções). (35)

Nos doentes que apresentem alto risco de recorrência da doença no pós-operatório, doença disseminada, ou já evidenciem recorrência endoscópica apesar de terapêutica com tiopurinas, deverá ser escalado o tratamento para anti-TNF α . (18)

No que refere à **apresentação fistulizante da DC**, esta reflete o comportamento transmural da doença. Assim, as fístulas podem desenvolver-se entre dois segmentos do intestino delgado (enteroentéricas), ou entre este e qualquer outro órgão adjacente (cólon, pele, bexiga, vagina). Contudo, apesar de se poderem formar entre todas estas localizações, as mais frequentes são as enteroentéricas, especialmente as que se desenvolvem próximo da região íleocecal (estando frequentemente associadas a abscessos). É importante notar que nem todas as fístulas enteroentéricas necessitam de uma abordagem cirúrgica. Assim, quando uma fístula enteroentérica é assintomática, esta pode dispensar cirurgia. Todavia, se a fístula for sintomática, esta deve ser abordada com uma ressecção cirúrgica do segmento intestinal afetado. (18,42). Neste Caso Clínico, ao contrário de na maioria dos doentes com fístula, o GL apresentou-se com uma fístula enterocutânea. A abordagem destas fístulas é complexa e desafiante, sendo os anti-TNF α os fármacos mais eficazes na resolução das mesmas (43,44), e por isso os escolhidos neste Caso Clínico.

Por fim, o caso do GL – submetido a três cirurgias entre os 15 e os 18 anos – confirma uma das primeiras premissas apresentadas nas *Guidelines da ECCO/ESPGHAN* de que, apesar de o risco de progressão para doença complicada (estenotante, fistulizante) ser semelhante nos adultos e nas crianças, pelo surgimento mais precoce da doença nestas últimas, a probabilidade de que as mesmas cheguem ao início da idade adulta tendo sido

já operadas é muito maior. (12)

Pela sua idade, a **transição para a GE dos adultos** deverá ser levada a cabo com sucesso, garantindo o acompanhamento futuro do GL, da melhor forma possível. (44) Esta requer uma coordenação coordenada e uma colaboração entre as equipas de GE, o doente e a sua família. (45)

Tendo presente os diversos efeitos adversos da terapêutica com anti-TNF α , importa realçar, numa nota específica deste Caso Clínico, a **PHS** que o GL desenvolveu. Esta reação (primeiramente tratada com 40 mg/dia de *Prednisolona*), somente resolveu com o aumento da dose do corticoide (para 60 mg/dia) e suspensão do *Adalimumab*. Daqui conclui-se que, neste caso clínico, a hipótese de diagnóstico primeiramente colocada de “PHS” com envolvimento cutâneo e articular, perante os quatro surtos, foi substituída pela hipótese de se tratar de uma púrpura associada à terapêutica com este anti-TNF α , culminando na descontinuação do mesmo.

Segundo o Resumo das Características do Medicamento do *Humira*® (*Adalimumab*), quer da Agência Europeia do Medicamento (EMA), quer da *U.S. Food and Drug Administration* (FDA), a **vasculite cutânea** é um efeito adverso “raro” desse fármaco, podendo afetar até 1 em 1000 pessoas. (46,47) Numa revisão da literatura realizada pela ECCO, sobre as reações adversas dermatológicas dos anti-TNF α em adultos, entre as vasculites cutâneas, a púrpura apresenta-se como manifestação mais frequente. Contudo, estes dados são escassos e por vezes confundidos com eventuais manifestações concomitantes, por exemplo, presença de artrite reumatoide. A descontinuação do fármaco resolveu esta situação em praticamente todos os casos. (48)

Retomando a questão da PHS, esta consiste numa vasculite IgA que se apresenta com uma púrpura (com predominância nos membros inferiores) à qual se associa artrite ou artralgia (como sucedeu com o GL), ou dor abdominal/sintomas gastrointestinais, ou manifestações renais (hematúria/proteinúria). A PHS é mais frequente nas crianças e é frequentemente autolimitada. Muito raramente está associada à terapêutica com anti-TNF α . Os casos descritos são muito raros, sendo que um dos primeiros ocorreu associado ao *Infliximab*, numa doente de 19 anos com CU, descrito por *Nobile et al.* (2009) (49) Posteriormente, já foram descritos mais casos, incluindo associados ao *Adalimumab* (que teoricamente teria menos risco para infeções imunomediadas, por ser um anticorpo totalmente humanizado, quando comparado com o *Infliximab*, que é quimérico). Estes

case-reports foram apresentados por *Farooq et al.* (2010), *Marques et al.* (2012) e *LaConti et al.* (2016).

Nos primeiros dois casos, a toma de *Adalimumab* – para DC ileocólica com complicação perianal, num jovem de 19 anos sobre *Adalimumab* há 7 meses (no primeiro caso) e para DC ileocólica numa mulher de 36 anos, sob *Adalimumab* há 18 meses (no segundo caso) – despoletou um episódio de PHS, que resolveu com corticoides e com a descontinuação do fármaco. (50,51) No terceiro caso, a toma de *Adalimumab* num homem de 33 anos com CU, sob terapêutica há 3 anos, desencadeou um episódio de PHS, com envolvimento renal, que reverteu com a suspensão do fármaco e corticoides. (52)

A melhoria franca de todos estes quadros clínicos com a suspensão do *Adalimumab*, tal como no caso clínico apresentado, corrobora a presença deste efeito adverso associado à toma deste fármaco. (51)

6. CONCLUSÃO

A Doença de Crohn é uma doença complexa, variável e com um comportamento, por vezes, muito imprevisível. Na prática clínica de um Gastreterologista Pediátrico, o contacto com esta patologia é relativamente frequente e a confiança do mesmo perante a terapêutica médica, sobretudo com fármacos biológicos, pode criar alguma relutância no encaminhamento cirúrgico destes doentes.

Contudo, perante cenários refratários à terapêutica, que se apresentem com complicações ou que traduzam repercussões no correto crescimento da criança ou do jovem, torna-se fundamental ponderar a abordagem cirúrgica como terapêutica de indução da remissão nestes doentes, posteriormente complementada com a terapêutica médica, conforme indicado.

De acordo com as *Guidelines* da ECCO-ESPGHAN e do Grupo de DII do Porto (ESPGHAN), o algoritmo da terapêutica médica e as indicações cirúrgicas na Doença de Crohn estão bem estabelecidas. Importa reforçar que, apesar de paliativo, o tratamento cirúrgico pode retardar a progressão de doença e proporcionar à criança, não só, um correto crescimento e desenvolvimento, mas também anos de vida livre de sintomas. Deste modo, é fundamental que este não seja relegado para segundo plano ou interpretado como solução de recurso, devendo ser aplicado e ajustado individualmente, consoante as necessidades e apresentação da doença em cada criança.

Assim, é essencial que Pediatras, Gastreterologistas Pediátricos e Cirurgiões Pediátricos trabalhem de forma estreita, garantindo uma abordagem multidisciplinar destes doentes. É também importante que o seguimento para a Gastreterologia de adultos ocorra de forma acompanhada e completa.

Por fim, o Caso Clínico do GL foi apresentado como exemplo paradigmático de que a cirurgia pode ser a chave do sucesso terapêutico na DC, quando outras alternativas não aparentam surtir o efeito desejado. A apresentação da doença sob a forma de fístula enterocutânea (mais rara), na qual a cirurgia de remoção do trajeto fistuloso se mostrou bastante eficaz, aliada à manifestação de uma PHS como reação adversa ao *Adalimumab*, tornam este caso de DC particularmente singular e interessante, quer na sua vertente médica, mas também cirúrgica.

7. AGRADECIMENTOS

À Dr.^a Cristina Gonçalves, pela liberdade que me deu na escolha deste tema e por toda a disponibilidade, ajuda e acompanhamento, sempre que foi necessário.

À Dr.^a Sara Azevedo, por me ter facultado o acesso ao Caso Clínico do GL, esclarecendo todas as minhas dúvidas em relação ao mesmo.

À minha família, por ser o meu suporte em todos os momentos e me apoiar sempre.

Aos meus amigos, por tornarem cada dia destes seis anos mais memorável.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fernandes, Ana, Bacalhau, Sílvia, Cabral J. Pediatric inflammatory bowel disease: is it still increasing? [Internet]. Acta Médica Portuguesa. 2011 [cited 2019 Dec 29]. p. 333–8. Available from: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/1483/1069>
2. Guerrero-Fernández J, Javier Cartón Sánchez A, Barreda Bonis AC, José Menéndez Suso J, Ruiz Domínguez JA. Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Pediatría. 6th ed. Editorial Médica Panamericana; 2018. 1076–1092 p.
3. Trindade E, Pissarra S, Amil Dias J. Gastreenterologia Pediátrica: aspectos práticos. Fernando P, editor. Publicações SPED; 2010. 29–34 p.
4. Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA. Inflammatory bowel disease in children and adolescents. Vol. 169, JAMA Pediatrics. American Medical Association; 2015. p. 1053–60.
5. Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. Nat Publ Gr [Internet]. 2015;12(12):720–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2015.150>
6. Benjamin IJ, Griggs RC, Fitz G. Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine. 9th ed. Wing EJ, editor. Elsevier Saunders; 2016. 417–424 p.
7. Guariso G, Gasparetto M. Treating children with inflammatory bowel disease: Current and new perspectives. Vol. 23, World Journal of Gastroenterology. Baishideng Publishing Group Co., Limited; 2017. p. 5469–85.
8. Torres J, Mehandru S, Colombel J-F, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. Lancet [Internet]. 2017 [cited 2019 Nov 16];389:1741–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/>
9. von Allmen D, Allmen V. Pediatric Crohn's Disease. 2018 [cited 2020 Jan 4]; Available from: 10.1055/s-0037-1609022
10. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: The Paris classification. Inflamm Bowel Dis. 2011;17(6):1314–21.
11. Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, Gryboski JD, Kibort PM, Kirschner BS, et al. Development and validation of a pediatric crohn's disease activity index. Vol. 12, Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 1991. p. 439–47.
12. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. J Crohn's Colitis. 2014;
13. Miele E, Shamir R, Aloï M, Assa A, Braegger C, Bronsky J, et al. Nutrition in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper on Behalf of the Porto Inflammatory Bowel Disease Group of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Vol. 66, Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2018. 687–708 p.

14. Stewart D. Surgical care of the pediatric Crohn's disease patient. *Semin Pediatr Surg.* 2017;
15. Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E, Hein G, Demary W, Dreher R, et al. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. *Ann Rheum Dis [Internet].* 2009 Jul [cited 2020 Mar 25];68(7):1119–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18684744>
16. da Silva Dinis J, Valido A, Oliveira Ramos F, Saavedra MJ, Fonseca J. P255 - Rastreio da Tuberculose em Crianças Candidatas a Terapêutica Biotecnológica: Estratégias e Resultados. In *Acta Reumatológica Portuguesa - Suplemento*; p. 55–169. Available from: http://www.actareumatologica.pt/archive_detail.php?id=209
17. De Bie CI, Escher JC, De Ridder L. Antitumor necrosis factor treatment for pediatric inflammatory bowel disease [Internet]. Vol. 18, *Inflammatory Bowel Diseases*. Lippincott Williams and Wilkins; 2012 [cited 2020 Mar 25]. p. 985–1002. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21936033>
18. Amil-Dias J, Kolacek S, Turner D, Pærregaard A, Rintala R, Afzal NA, et al. Surgical Management of Crohn Disease in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr [Internet].* 2017 May [cited 2019 Dec 27];64(5):818–35. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00005176-201705000-00032>
19. Adegbola SO, Sahnun K, Warusavitarne J, Hart A, Tozer P. Anti-TNF therapy in Crohn's disease. Vol. 19, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2018.
20. Carvão J, Magno Pereira V, Jacinto F, Sousa Andrade C, Jasmins L. Hepatosplenic T-Cell Lymphoma: A Rare Complication of Monotherapy with Thiopurines in Crohn's Disease. *GE Port J Gastroenterol.* 2019 Jul 1;26(4):279–84.
21. Sýkora J, Pomahačová R, Kreslová M, Cvalínová D, Štych P, Schwarz J. Current global trends in the incidence of pediatric-onset inflammatory bowel disease. Vol. 24, *World Journal of Gastroenterology*. Baishideng Publishing Group Co., Limited; 2018. p. 2741–63.
22. Comissão Europeia. Documento Informativo de Consenso - O que precisa saber sobre medicamentos biossimilares. 2013;48.
23. Singh N, Rabizadeh S, Jossen J, Pittman N, Check M, Hashemi G, et al. Multi-Center Experience of Vedolizumab Effectiveness in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2016 Aug 10;22(9):2121–6.
24. Bishop C, Simon H, Suskind D, Lee D, Wahbeh G. Ustekinumab in pediatric Crohn disease patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016 Sep 1;63(3):348–51.
25. Dayan JR, Dolinger M, Benkov K, Dunkin D, Jossen J, Lai J, et al. Real World Experience with Ustekinumab in Children and Young Adults at a Tertiary Care Pediatric Inflammatory Bowel Disease Center. *J Pediatr Gastroenterol Nutr [Internet].* 2019 Jul 1 [cited 2020 Apr 18];69(1):61–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31058718>
26. Allez M, Skolnick BE, Wisniewska-Jarosinska M, Petryka R, Overgaard RV. Anti-NKG2D monoclonal antibody (NNC0142-0002) in active Crohn's disease: A

- randomised controlled trial. *Gut*. 2017;66(11):1918–25.
27. Glasziou P, Irwig L, Mant D. Monitoring in chronic disease: A rational approach [Internet]. Vol. 330, *British Medical Journal*. 2005 [cited 2020 Mar 28]. p. 644–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15774996>
 28. Mosli MH, Zou G, Garg SK, Feagan SG, MacDonald JK, Chande N, et al. C-reactive protein, fecal calprotectin, and stool lactoferrin for detection of endoscopic activity in symptomatic inflammatory bowel disease patients: A systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 110, *American Journal of Gastroenterology*. Nature Publishing Group; 2015 [cited 2020 Mar 28]. p. 802–19. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25964225>
 29. Heida A, Park KT, Van Rheen PF. Clinical Utility of Fecal Calprotectin Monitoring in Asymptomatic Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Practical Guide. 2017 [cited 2019 Dec 27]; Available from: www.ibdjournal.org
 30. Buisson A, Pereira B, Goutte M, Reymond M, Allimant C, Obritin-Guilhen H, et al. Magnetic resonance index of activity (MaRIA) and Clermont score are highly and equally effective MRI indices in detecting mucosal healing in Crohn’s disease. *Dig Liver Dis* [Internet]. 2017;49(11):1211–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2017.08.033>
 31. Straksyte V, Kiudelis G, Gineikiene I, Janciauskas D, Basevicius A, Lukosevicius S, et al. Lemann Index for Assessment of Crohn’s Disease: Correlation with the Quality of Life, Endoscopic Disease activity, Magnetic Resonance Index of Activity and C- Reactive Protein. *Open Med*. 2019 Nov 7;14(1):785–91.
 32. Hommel KA, Greenley RN, Maddux MH, Gray WN, Mackner LM. Self-Management in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Clinical Report of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2013 [cited 2019 Nov 16];57:250–7. Available from: www.jpagn.org
 33. Lourenço R, Azevedo S, Lopes AI. Cirurgia na Doença de Crohn Pediátrica: Série de Casos de um Centro de Referência Terciário. *GE Port J Gastroenterol*. 2016;23(4):191–6.
 34. Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, Turck D, Dupas JL, Mouterde O, et al. Natural History of Pediatric Crohn’s Disease: A Population-Based Cohort Study. *Gastroenterology*. 2008;135(4):1106–13.
 35. Trindade E. Pediatric Crohn’s Disease and Surgery: Another Tool for the Treatment of a Complex Disease Doença de Crohn e Cirurgia Pediátrica: Outra Ferramenta para o Tratamento de uma Doença Complexa. *GE Port J Gastroenterol* [Internet]. 2016 [cited 2020 Mar 20];23(4):181–2. Available from: www.elsevier.pt/ge
 36. Chalian M, Ozturk A, Oliva-Hemker M, Pryde S, Huisman TAGM. MR enterography findings of inflammatory bowel disease in pediatric patients. *Am J Roentgenol* [Internet]. 2011 Jun [cited 2020 Mar 30];196(6):W810-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21606274>

37. Gee MS, Nimkin K, Hsu M, Israel EJ, Biller JA, Katz AJ, et al. Prospective Evaluation of MR Enterography as the Primary Imaging Modality for Pediatric Crohn Disease Assessment. *Am J Roentgenol* [Internet]. 2011 Jul 23 [cited 2020 Apr 18];197(1):224–31. Available from: <http://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.10.5970>
38. Rice HE, Frush DP, Farmer D, Waldhausen JH. Review of radiation risks from computed tomography: essentials for the pediatric surgeon. *J Pediatr Surg*. 2007;42(4):603–7.
39. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, Dias FJM, Rogler G, Lakatos PL, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 2: Surgical management and special situations. *J Crohn's Colitis*. 2017;11(2):135–49.
40. Laituri CA, Fraser JD, Garey CL, Aguayo P, Sharp SW, Ostlie DJ, et al. Laparoscopic ileocecectomy in pediatric patients with crohn's disease. *J Laparoendosc Adv Surg Tech* [Internet]. 2011 Mar 1 [cited 2020 Mar 30];21(2):193–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21401410>
41. Hansen LF, Jakobsen C, Paerregaard A, Qvist N, Wewer V. Surgery and Postoperative Recurrence in Children With Crohn Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2015 Mar 7 [cited 2020 Mar 30];60(3):347–51. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=0005176-201503000-00017>
42. Kim S. Surgery in pediatric crohn's disease: Indications, timing and post-operative management. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2017;20(1):14–21.
43. Adamina M, Bonovas S, Raine T, Spinelli A, Warusavitarne J, Armuzzi A, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. 2019 [cited 2019 Dec 27]; Available from: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/advance-article-abstract/doi/10.1093/ecco-jcc/jjz187/5631809>
44. Zitomersky AN, Bousvaros A. Overview of the management of Crohn disease in children and adolescents. 2020;(algorithm 1):1–44.
45. Moon JS. PGHN Clinical Aspects and Treatments for Pediatric Inflammatory Bowel Diseases. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* [Internet]. 2019 [cited 2019 Dec 27];(1):50–6. Available from: <https://doi.org/10.5223/pghn.2019.22.1.50>
46. Olvera, Juan. Highlights of Prescribing Information [Internet]. 2011. Available from: www.fda.gov/medwatch
47. Agência Europeia do Medicamento. Resumo das Características do Medicamento [Internet]. Available from: <http://www.ema.europa.eu>
48. Mocci G, Marzo M, Papa A, Armuzzi A, Guidi L. Dermatological adverse reactions during anti-TNF treatments: Focus on inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis* [Internet]. 2013;7(10):769–79. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2013.01.009>
49. Nobile S, Catassi C, Felici L. Herpes zoster infection followed by henoch-

- schönlein purpura in a girl receiving infliximab for ulcerative colitis. Vol. 15, Journal of Clinical Rheumatology. 2009. p. 101.
50. Rahman FZ, Takhar GK, Roy O, Shepherd A, Bloom SL, McCartney Farooq Z Rahman SA, et al. Henoch-Schönlein purpura complicating adalimumab therapy for Crohn's disease. 2010;
 51. Marques I, Lagos A, Reis J, Pinto A, Neves B. Reversible Henoch-Schönlein purpura complicating adalimumab therapy. J Crohn's Colitis. 2012 Aug 1;6(7):796–9.
 52. Laconti JJ, Donet JA, Cho-Vega JH, Sussman DA, Ascherman D, Deshpande AR. Henoch-Schönlein Purpura with Adalimumab Therapy for Ulcerative Colitis: A Case Report and Review of the Literature. 2016 [cited 2020 Apr 18]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/2812980>
 53. WHO. The Z-score or standard deviation classification system [Internet]. WHO. 2010 [cited 2020 Mar 22]. Available from: <https://www.who.int/nutgrowthdb/about/introduction/en/index4.html>

9. QUADROS E FIGURAS

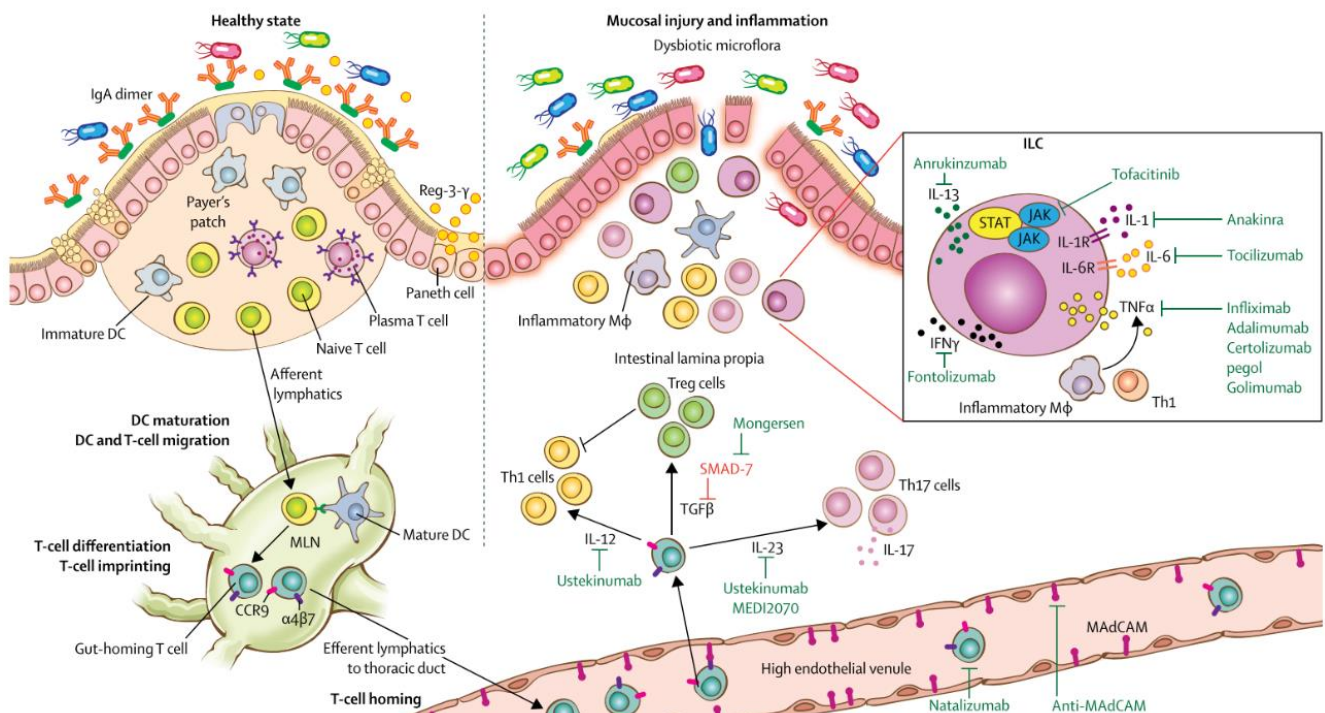


Figura 1 – Visão geral do sistema imune a nível intestinal em pessoas saudáveis e em doentes com DC e os seus possíveis alvos terapêuticos.

Em pessoas saudáveis, o epitélio intestinal e os dímeros de imunoglobulina (Ig) A trabalham em conjunto na regulação e separação da microflora luminal e do sistema imune da mucosa. O epitélio intestinal contém ainda células especializadas, como as células de Paneth, que produzem péptidos antimicrobianos, e células M que apresentam os antígenos luminiais. Estas últimas apresentam-se em contacto próximo com células apresentadoras de antígeno, como as células dendríticas (DC). O contacto com antígenos permite a maturação das DC e apresentação de antígenos aos linfócitos T e B. As DC estão predefinidas para induzir um fenótipo de tolerância mucosa, a não ser que sinais de perigo, como os lipopolissacáridos das membranas das bactérias induzam uma alteração para um fenótipo inflamatório das DC. As DC intestinais também induzem os linfócitos T e B a expressar moléculas de $\alpha 4\beta 7$ e CCR9. Estes linfócitos induzidos no trato gastrointestinal posteriormente entram na circulação sistémica. Ao atingirem as vénulas de endotélio alto (presentes em órgãos linfoides secundários), os linfócitos induzidos no intestino e que expressam $\alpha 4\beta 7$ interagem com a MAdCAM expressa localmente e regressam à circulação, para retornarem à lâmina própria intestinal. Esta última tem múltiplas famílias de linfócitos Th: Th1, Th17 e Treg. No *steady-state*, as Treg regulam a atividade das Th1 e Th17 e previnem a inflamação descontrolada. Quando há lesão da mucosa e inflamação, como na Doença de Crohn, a barreira epitelial está danificada e a microflora luminal desencadeia um estado pró-inflamatório, através da ativação das DC e dos macrófagos Mφ. A atividade reguladora das Treg é ultrapassada pela atividade inflamatória das células Th1 e Th17. Adicionalmente, as células inatas, em homeostasia no *steady-state*, perpetuam a inflamação, através da produção descontrolada de citocinas. Uma maior compreensão do papel do sistema imune, ao nível da mucosa intestinal, contribuiu para uma expansão dos alvos terapêuticos na Doença de Crohn. Destes, os antagonistas do TNF α são os mais antigos e utilizados, sendo que a verde estão mencionados vários fármacos já em uso e outras altamente promissoras. Na imagem: DC: células dendríticas. LPS: lipopolissacáridos. MAdCAM: molécula associada à célula endotelial da mucosa. MLN: gânglio linfático mesentérico. Th1: célula T-helper-. Th17: célula T-helper-17. Treg: célula T reguladora. Mφ: macrófago. ILCs: célula linfóide inata. IFN: interferão. IL: interleucina. TGF: fator de crescimento tumoral.

Adaptado de J. Torres et al. (9)

Quadro 1 – Classificações de Montreal e Paris da Doença de Crohn

	MONTREAL	PARIS
Idade de diagnóstico (A)	A1: ≤ 16 anos	A1a: 0 – < 10 anos
	A2: 17 – 40 anos	A1b: 10 – < 17 anos
	A3: ≥ 40 anos	A2: 17 – 40 anos
		A3: > 40 anos
Localização (L)	L1: Íleon terminal	L1: 1/3 distal íleon ± doença ceco limitada
	L2: Cólon	L2: Cólon
	L3: Ileocólica	L3: Ileocólica
	L4: Trato gastrointestinal superior *	L4a: Doença proximal ao ligamento de Treitz*
		L4b: Doença distal ao ligamento de Treitz e proximal ao 1/3 distal do íleon*
Comportamento (B)***	B1: Não estenosante / não penetrante	B1: Não estenosante / não penetrante
	B2: Estenosante	B2: Estenosante
	B3: Penetrante	B3: Penetrante
		B2B3: penetrante e estenosante
Crescimento (G)		G0: Sem evidência de atraso do crescimento
		G1: Com atraso do crescimento

* **L4/a/b** – Permite a co-classificação da localização L4 com L1, L2 e L3, em ambas as classificações

B1 – Doença Inflamatória Intestinal não complicada, sem evidência de doença estenosante ou penetrante.

B2 – Doença estenosante: estreitamento luminal demonstrado radiologicamente, endoscopicamente ou por avaliação cirúrgica, acompanhado de dilatação pré-estenótica e/ou sinais ou sintomas de obstrução, mas sem evidência de doença penetrante.

B3 – Doença Penetrante: ocorrência de perfuração intestinal, fistulas intra-abdominais, massas inflamatórias e/ou abscessos, em qualquer momento do curso da doença, e não secundárias a complicações intra-abdominais pós-operatórias (excluem-se desta designação: fístulas perianais isoladas ou retovaginais).

B2B3 – Doença estenosante e penetrante: presença do fenótipo B2 e B3 no mesmo doente, quer ao mesmo tempo, quer em alturas separadas

p (perianal) – Neste parâmetro “Comportamento” pode ainda adicionar-se o “p” de modificador de doença perianal, acrescentado a B1, B2, B3, B2B3, se doença perianal concomitante

Adaptado de A. Levine et al. (11)

Quadro 2 – Índice de atividade da DC em Pediatria
Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI)

Item				Pontuação
Dor Abdominal				
Nenhuma				0
Ligeira (episódios rápidos, não interfere nas atividades diárias)				5
Moderada/grave (frequente/persistente, interfere nas atividades diárias)				10
Funcionalidade do doente/ Bem-estar geral (última semana)				
Nenhuma limitação / bem				0
Dificuldades ocasionais em manter atividades adequadas para a idade/Abaixo da média				5
Limitações frequentes das atividades/ muito				10
Evacuações				
0-1 líquidas, sem sangue				0
2-5 líquidas ou até 2 semi-formadas com pequena quantidade de sangue				5
Hemorragia intensa, > 6 evacuações líquidas ou diarreia noturna				10
Peso				
Ganho de peso ou perda de peso voluntária				0
Perda de peso involuntária 1-9%				5
Perda de peso involuntária > 10%				10
Estatura (ao diagnóstico) / velocidade de crescimento (seguimento)				
< -1 e > -2 desvio-padrão				0
≥ 1 a < -1 e > -2 desvio-padrão				5
> 2 canais de percentil de decréscimo/ ≤ -2 desvio-padrão				10
Abdômen				
Sem sensibilidade abdominal, sem massa				0
Sensibilidade abdominal ou massa sem sensibilidade abdominal				5
Sensibilidade abdominal, defesa involuntária, massa de contornos definidos				10
Doença perianal				
Nenhuma, maricas/plicomas assintomáticos				0
1-2 fístulas indolentes, drenagem escassa, sem sensibilidade				5
Fístula ativa, drenagem, sensibilidade ou abscesso				10
Manifestações extraintestinais				
(febre ≥38,5°C por 3 dias na última semana, artrite, uveíte, eritema nodoso, pioderma gangrenoso)				
0				0
1				5
≥ 2				10
Hematócrito				
< 10 anos	11-19 anos (♀)	11-14 anos (♂)	15-19 anos (♂)	
≥33%	≥34%	≥35%	≥37%	0
28-32%	29-33%	30-34%	32-36%	2,5
<28%	<29%	<30%	<32%	5
Velocidade de Sedimentação				
≤ 20 mm/hr				0
20–50 mm/hr				2,5
50 mm/hr				5
Albumina				
≥3,5 g/dL				0
3,1–3,4 g/dL				5
≤3,0 g/dL				10

Soma dos pontos (p) do PCDAI (0-100 p):

< 10 p: doença sem atividade | 11-30 p: doença leve | ≥ 31 p: doença moderada/grave

Adaptado de J.S. Hyams et al. (11)

Therapeutic paradigm for pediatric Crohn's disease (excluding perianal disease)

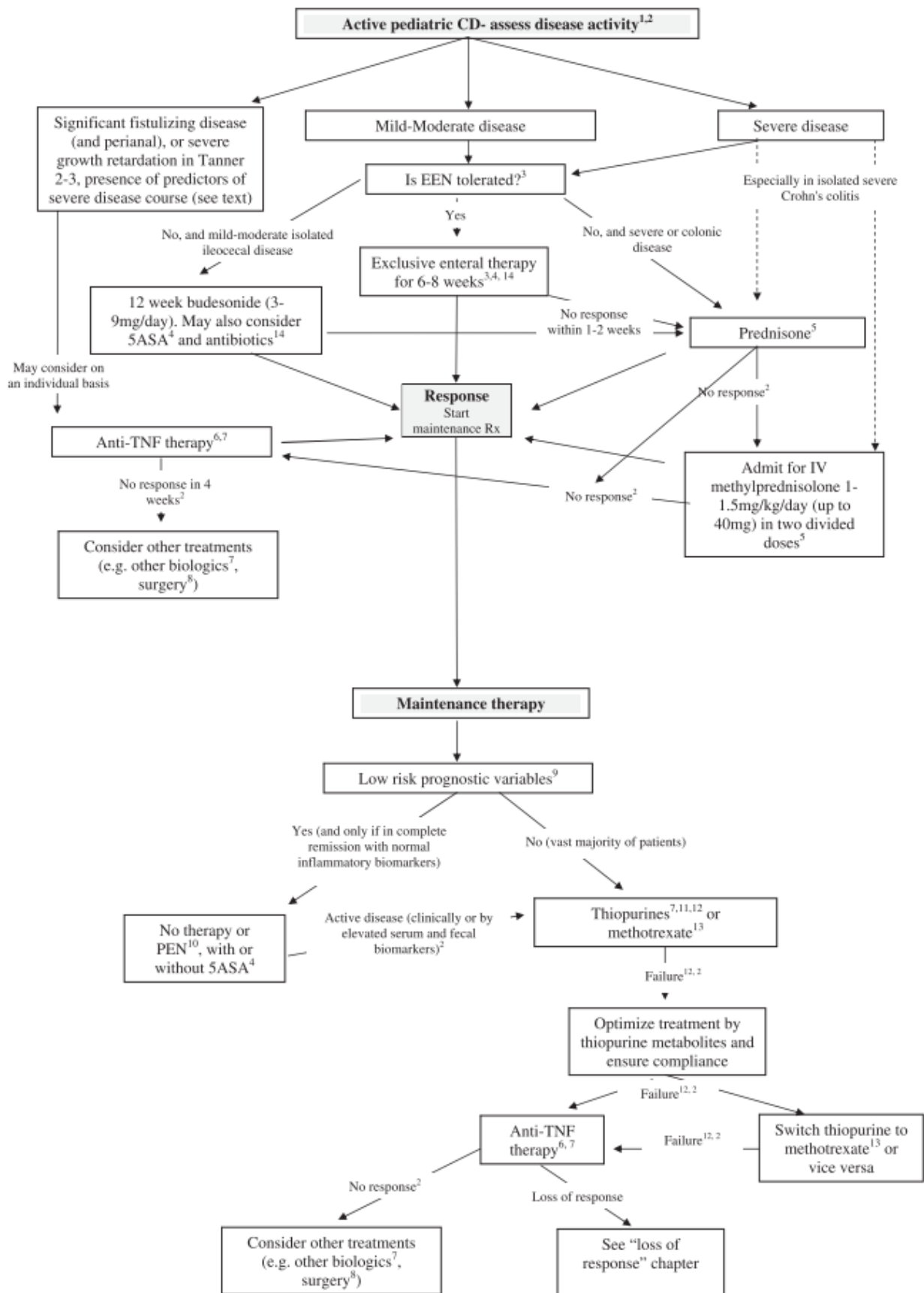


Figura 2 – Algoritmo do tratamento da Doença de Crohn na população pediátrica, segundo as Guidelines da ECCO-ESPGAHN (2014)

Extraído de FM. Ruemmele et al. (7)

Quadro 3 – Aspectos a considerar antes da intervenção cirúrgica

Itens	Características a considerar
Fenótipo da DC	Classificação de Paris - Distribuição - Estenosante/inflamatório/ambos - Presença e localização de fístula
Severidade da DC	Segmentos intestinais afetados
Em caso de estenose	Comprimento Grau Localização específica
Em caso de fístula	Número: única ou múltiplas Localização (incluindo local de início e local de fim)
Tratamento médico em curso	Adesão Resposta prévia e atual São fármacos que aumentam o risco de complicações e por isso devem ser descontinuados/diminuídas as doses pré-cirurgia?
Tratamento médio prévio	Motivo de descontinuação: - Perda de resposta - Fraca adesão - Efeitos adversos
Alimentação Entérica Exclusiva prévia	Adesão Resposta Duração da Remissão
Potencial de crescimento	Idade Estádio pubertário Idade óssea Altura para a idade Velocidade crescimento nos últimos 6 (a 12) meses
Estado Nutricional	IMC Deficiências em micronutrientes que afetem o sistema imune/processo de cicatrização
Comorbilidades	Outras doenças crônicas Infeções Imunodeficiência primária excluída?
Nível de cuidados prestados	Centro competente para tratamento de DII pediátrica?

DC: Doença de Crohn. IMC: Índice de Massa Corporal. DII: Doença Inflamatória Intestinal

Adaptado de J. Amil-Dias et al. (18)

Quadro 4 – Registo dos valores analíticos e do peso do GL (Caso Clínico)

Data Parâmetro	2017				2018			2019
	jan	mai	jul	ago	fev	jun	out	fev
PCR (mg/dL)	--	5,26	6,00	--	1,69	2,00	1,92	5,00
Calprotectina fecal (µg/g)	1080	--	108	--	--	1200	5600	1929
VS (mm/1ªhora)	--	26	20	13	20	45	--	112
Hemoglobina (g/dL)	--	13,0	--	--	--	--	--	12,8

Data		Peso (kg)
2016	nov	40,0
2017	jan	--
	mar	45,8
	mai	48,9
	jul	46,9
	ago	--
	set	45,7
	out	47,5
	dez	46,8
2018	fev	47,4
	mai	48,2
	jun	47,3
	out	--
	nov	49,7
2019	fev	47,5
	mai	44,7
	jun	47,5
	out	47,9
	dez	49,0
2020	jan	50,0